

Verfahren zur Reduktion von Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten sowie neue Verbindungen

Patent number: DE4232505

Publication date: 1994-03-31

Inventor: MEYERS ALBERT I PROF DR (US); DRAUZ
KARLHEINZ PROF DR (DE); SCHWARM MICHAEL DR
(DE); MCKENNON MARC (US)

Applicant: DEGUSSA (DE)

Classification:

- international: C07C215/28; C07C215/08; C07C215/30; C07C215/56;
C07C323/25; C07C211/26; C07D295/02; C07D207/08;
C07D233/38; C07D233/34; C07D295/023

- european: C07C209/50; C07C211/27; C07C213/00; C07C215/28;
C07C319/20; C07D207/08A; C07D233/02;
C07D295/02B1; C07D295/02F

Application number: DE19924232505 19920929

Priority number(s): DE19924232505 19920929

Also published as:

 WO9407841 (A1)

[Report a data error here](#)

Abstract of DE4232505

Carboxylic acids and their derivatives, especially amino acids and their derivatives, are reduced to the corresponding amines or amino alcohols or diamines by expensive and complicated reducing agents and processes. The novel process is designed to facilitate economical reduction in gentle conditions while retaining any chirality centres and permit implementation on a technical scale. In addition, carboxylic acid derivatives like amides are to be reduced. Carboxylic acids or their derivatives of formula (I) are reduced to a compound of general formula (II) or (III), in the presence of an alkaline boron hydride and a halogen. Suitable halogens are in particular chlorine and iodine. The amines, beta-amino alcohols and diamines are versatile synthesis structural units and may be used as racemate splitting reagents, structural units for peptide analogues and also as pharmaceutical raw materials.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 32 505 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 42 32 505.6
㉑ Anmeldetag: 29. 9. 92
㉒ Offenlegungstag: 31. 3. 94

㉓ Int. Cl.⁵:
C 07 C 215/28
C 07 C 215/08
C 07 C 215/30
C 07 C 215/56
C 07 C 323/25
C 07 C 211/26
C 07 D 295/02
C 07 D 207/08
C 07 D 233/38
// C 07 D 233/34,
295/023

DE 42 32 505 A 1

㉔ Anmelder:
Degussa AG, 60311 Frankfurt, DE

㉕ Erfinder:
Meyers, Albert I., Prof. Dr., Fort Collins, Col., US;
Drauz, Karlheinz, Prof. Dr., 6463 Freigericht, DE;
Schwarm, Michael, Dr., 8755 Alzenau, DE;
McKennon, Marc, Fort Collins, Col., US

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉖ Verfahren zur Reduktion von Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten sowie neue Verbindungen

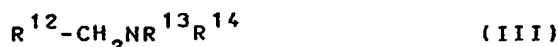
㉗ Carbonsäuren und deren Derivate, insbesondere Aminosäuren und deren Derivate, werden mit teuren und aufwendigen Reduktionsmitteln und -verfahren zu den entsprechenden Aminen bzw. Aminoalkoholen oder Diaminen reduziert. Das neue Verfahren soll eine preiswerte Reduktion unter milden Bedingungen und unter Erhalt eventueller Chiralitätszentren ermöglichen, wobei eine Durchführung im technischen Maßstab möglich sein soll. Außerdem sollen auch Carbonsäurederivate wie Amide reduziert werden. Carbonsäuren oder Carbonsäurederivate der Formel I



werden zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II



oder III



in Gegenwart eines Alkaliborhydrids und einem Halogen

reduziert. Insbesondere Chlor und Jod sind geeignete Halogene.

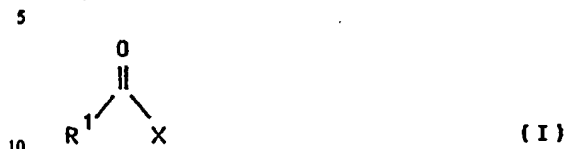
Die erhaltenen Amine, β -Aminoalkohole sowie Diamine sind vielseitig verwendbare Synthesebausteine und können eingesetzt werden als Racematspaltreagenzien, Bausteine für Peptidanaloga und auch als pharmazeutische Grundstoffe.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

DE 42 32 505 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reduktion von Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I



gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 sowie mit diesem Verfahren herstellbare neue Verbindungen.

Amine und β -Aminoalkohole sowie Diamine sind vielseitig verwendbare Synthesebausteine. Insbesondere entsprechende chirale Verbindungen sind wichtige Komponenten, zum Beispiel zur Darstellung optisch aktiver Verbindungen.

Eine Übersicht für Aminoalkohole gibt G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis*, John Wiley and Sons, New York 1987; M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, Verlag Chemie, Weinheim 1987. So dienen die β -Aminoalkohole zur Herstellung chiraler Katalysatoren, mit denen enantioselektive Cyclopropanierungen, Reduktionen, Hydrosilylierungen, Diels-Alder-Reaktionen und andere Reaktionen durchgeführt werden können, eine Übersicht hierzu gibt C. Bolm, *Angew. Chem.* 1991, 103, 556. Häufig werden die β -Aminoalkohole in wichtige Synthesezwischenprodukte eingebaut, um bei Folgereaktionen aufgrund sterischer oder elektronischer Einflüsse die Bildung von Asymmetriezentren zu induzieren, wobei die erzielten Enantio- oder Diastereomerenüberschüsse häufig außerordentlich hoch sind. Als Beispiele seien 4-substituierte Oxazolidin-2-one (J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* 1989, 68, 77 und dort zit. Lit.) und die bicyclischen Lactame (D. Romo, A. I. Meyers, *Tetrahedron* 1991, 47, 9503) genannt. β -Aminoalkohole können in Peptidostereore integriert werden, wobei Produkte mit hoher physiologischer Aktivität zugänglich sind, zum Beispiel Enkephalin-Analoga mit stärkerer und länger anhaltender analgetischer Wirkung (Y. Kiso, H. Yamaguchi, T. Akita, H. Moritoki, M. Takei, H. Nakamura, *Naturwissenschaften* 1981, 68, 210; J. Pless, W. Bauer, F. Cardinaux, A. Closse, D. Hauser, R. Huguenin, D. Roemer, H. H. Buescher, R. C. Hill, *Helv. Chim. Acta* 1979, 62, 398). Auch als C-terminale Schutzgruppe sind β -Aminoalkohole in der Peptidsynthese geeignet (C. Kashima, K. Harada, Y. Fujioka, T. Maruyama, Y. Omote, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1988, 535). Zur Spaltung von Racematen wurden β -Aminoalkohole eingesetzt, indem entweder diastereomere Salze von N-Alkyl- β -aminoalkoholen fraktioniert kristallisiert (M. Takamoto, T. Sawayama, Dainippon Pharmaceutical Co., EP 0 105 696 A1, 18.04.1984, F. Horiuchi, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* 1973, 37, 1713) oder diastereomere Additionsverbindungen chromatographisch getrennt wurden (K. Ogura, M. Ishida, H. Tomori, H. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 3531). Bei von β -Aminoalkoholen abgeleiteten 1,3,2-Oxazaphospholidin-2-sulfiden wurde insektizide Aktivität nachgewiesen (S. Wu, R. Takeya, M. Eto, C. Tomizawa, *J. Pesticide Sci.* 1987, 12, 221).

Zur Darstellung der optisch aktiven β -Aminoalkohole existieren verschiedene Verfahren. Sie können z. B. durch Racematspaltungen erhalten werden, die entweder als konventionelle fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze wie im Falle des (S)-2-Aminobutanols, der Vorstufe des Tuberkulosestatikums Ethambutol (F. Lanzendörfer, G. Fritz, H. Siegel, BASF AG, DE 35 17 108 A1, 13.11.1986, und dort zit. Lit.), oder durch enzymatische Spaltung geeigneter Derivate ausgeführt werden können (F. Francalani, P. Cesti, W. Cabri, D. Bianchi, T. Hartinengo, M. Foa, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5079, und dort zit. Lit., H. S. Bevinakatti, R. V. Nevadkar, *Tetrahedron: Asym.* 1990, 1, 583).

Prinzipiell verschieden davon sind reduktive Verfahren. Optisch aktive β -Aminoalkohole wurden erstmals erhalten durch Reduktion optisch aktiver Aminosäureester, obgleich mit erheblicher Racemisierung (P. Karrer, W. Karrer, H. Thomann, E. Horlacher, W. Mäder, *Helv. Chim. Acta* 1921, 4, 76). Später konnte diese Reaktion auch unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid (P. Karrer, P. Portmann, H. Suter, *Helv. Chim. Acta* 1948, 31, 1617) oder Natriumborhydrid (H. Seki, K. Kogo, H. Matsuo, S. Ohki, I. Matsuo, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 1965, 13, 995) durchgeführt werden, wobei gezeigt werden konnte, daß diese und andere Hydridreduktionen praktisch ohne Racemisierung verlaufen (G. S. Poindexter, A. I. Heyers, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3527). Wegen des zeitaufwendigen zweistufigen Verfahrens der Reduktion der Aminosäureester mit Natriumborhydrid hat sich jedoch als Standardverfahren die Reduktion der freien optisch aktiven Aminosäuren mit Lithiumaluminiumhydrid etabliert (O. A. Dickmann, A. I. Heyers, G. A. Smith, R. E. Gawley, *Organic Syntheses Coll. Vol. VII*, S. 530, John Wiley & Sons, New York 1990). Ebenso kann ein Boran-Dimethylsulfid-Komplex mit Aktivierung durch Bortrifluorid-Etherat eingesetzt werden (J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* 1989, 68, 77; G. A. Smith, R. E. Gawley, *Org. Synth.* 1985, 63, 136). In jüngster Zeit konnte gezeigt werden, daß bei geeigneter Aktivierung auch Lithiumborhydrid (mit Trimethylchlorsilan: A. Giannis, K. Sandhoff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 218) oder Natriumborhydrid (mit Trimethylchlorsilan: R. Dharanipragada, A. Alarcon, V. J. Hruby, *Org. Prep. Proc. Int.* 1991, 23, 396; mit Bortrifluorid-Etherat: W. H. J. Boesten, C. H. M. Schepers, H. J. A. Roberts (Stamcarbon B. V.) EP 0 322 982 A2, 05.07.1989) für die direkte Reduktion von Aminosäuren verwendet werden können.

Alle genannten Verfahren besitzen jedoch Nachteile, die einer Anwendung in größerem Maßstab bisher im Wege standen. So sind die zweistufigen Reaktionen über die Zwischenstufe der Ester von vornherein zeitaufwendig und zu teuer. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid sind im Labormaßstab zwar schnell und effizient durchführbar, erfordern technisch aufgrund der leichten Entzündlichkeit von LiAlH_4 jedoch besondere Vorsichtsmaßnahmen. Außerdem ist das Reagens durch seinen hohen Preis unwirtschaftlich. Der Einsatz eines Boran-Dimethylsulfid-Addukts ist mit einer beträchtlichen Geruchsbelästigung verbunden. Bei den Methoden, die Bortrifluorid-Etherat als Aktivator verwenden, wird dieses Reagens in molaren Mengen eingesetzt, wodurch

zunehmend Probleme bei der Entsorgung der fluoridhaltigen Reststoffe bedingt sind. Ein Zusatz von Alkylhalogensilanen zur Aktivierung des Alkaliborhydrids führt zur Bildung nicht weiter verwendbarer Silane oder Siloxane.

Auch die Darstellung von Aminen durch Reduktion der entsprechenden Amide ist allgemein bekannt und kann mit einer Vielzahl von Reduktionsmitteln durchgeführt werden. Übersichten geben: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed. John Wiley and Sons, New York 1985, S. 1093 ff. B. C. Challis, J. A. Challis, in: *The Chemistry of Amides* (Ed.: J. Zabicky), Interscience Publishers, London 1970, S. 795 ff. Weit verbreitet ist aufgrund ihrer großen Reduktionskraft vor allem die Verwendung verschiedener Aluminiumhydride, doch stehen dem Einsatz dieser Reagentien in größerem Maßstab oft der hohe Preis und sicherheitstechnische Probleme aufgrund der leichten Entzündlichkeit entgegen. Der Einsatz von Boran-Komplexen wie Boran-Tetrahydrofuran (M. E. Jung, J. C. Rohloff, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4909) oder Boran-Dimethylsulfid (K. A. Parker, C. A. Coburn, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 97) ist aus den gleichen Gründen, bei letzterem Reagenz zusätzlich wegen des unangenehmen Geruchs, problematisch. Das zweistufige Verfahren einer Umsetzungs zum Thioamid und anschließender Desulfurierung mit Raney-Nickel (M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 2946; E. Pfammatter, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1991, 1323) erscheint wegen der aufwendigen Reaktionsführung, des teuren Raney-Nickels, der Produktion nickelhaltiger Abfälle und der Geruchsbelästigung ebenfalls technisch unattraktiv.

Aus einem Boran-Amin-Komplex und einer starken Base hergestellte Aminoborhydride sind ebenfalls erfolgreich bei der Reduktion von Amiden eingesetzt worden, doch mit Natriumaminoborhydriden (R. O. Hutchins, K. Liam, F. El-Telbany, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2438) waren die Reaktionszeiten meistens sehr lang, und oft wurden Gemische aus dem Amin und dem entsprechenden Alkohol aufgrund reduktiver Spaltung des Amids erhalten. Lithiumpyrrolidinoborhydrid, ein offensichtlich sehr starkes Reduktionsmittel, ergab bei der Reaktion mit einem tertiären Amid den entsprechenden Alkohol (G. B. Fischer, J. Harrison, J. C. Fuller, C. T. Goralski, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4533).

Daher gibt es seit einiger Zeit Versuche, Alkalimetallborhydride, die sicherheitstechnisch leichter beherrschbar, aber für sich allein zur Reduktion von Amiden im allgemeinen nicht reaktiv genug sind, durch geeignete Zusätze zu aktivieren. So gelingt die Reaktion mit Natriumborhydrid unter Zusatz von Kobalt-(II)-chlorid (T. Satoh, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4555), Titan-(IV)-chlorid (S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1991, 2717; K. Soai, H. Hayashi, H. Hasegawa, *Heterocycles* 1986, 24, 1287) Zinn-(IV)-Chlorid (Y. Tsuda, T. Sano, H. Watanabe, *Synthesis* 1977, 652) oder Dialkylselenodihalogeniden (S. Akabori, Y. Takanohashi, S. Aoki, S. Sato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1991, 3121). Einem technischen Einsatz steht hier jedoch die unvermeidliche Produktion großer Mengen metallhaltiger Abfälle entgegen. Die Verwendung des Systems Natriumborhydrid-Essigsäure ist auf die Reduktion primärer und sekundärer Amide beschränkt, während für tertiäre Amide die giftige und deutlich teurere Trifluoressigsäure eingesetzt werden muß (N. Umino, T. Iwakuma, N. Itoh, *Tetrahedron Lett.* 1976, 763). Die Reduktion von Amiden mit Natriumborhydrid in saurem Dimethylsulfoxid (S. R. Wann, P. T. Thorsen, M. M. Kreevoy, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2579) ist ebenso wie eine Aktivierung von Natriumborhydrid durch Thiole (Y. Maki, K. Kikuchi, H. Sugiyama, S. Seto, *Chem. Ind.* 1976, 322) aufgrund des beim Arbeiten mit Schwefelverbindungen fast unvermeidlichen unangenehmen Geruchs in technischem Maßstab kaum möglich. Das analoge Argument gilt auch für die Reduktion von Amiden mit Natriumborhydrid und Pyridin (Y. Kikugawa, S. Ikegami, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 1965, 13 394; *ibid.* 1969, 17, 398). Mit Hilfe von Phosphoroxychlorid (M. E. Kuehne, P. J. Shannon, *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1977) oder Phosphorpentachlorid (A. Rahman, A. Basha, N. Waheed, S. Ahmed, *Tetrahedron Lett.* 1976, 219) können aus Amiden die entsprechenden Chloriminiumsalze erhalten werden, die mit ethanolischem Natriumborhydrid reduzierbar sind. In ähnlichen Experimenten zur Reduktion von Aminosäuren wurde jedoch die Bildung schwerlöslicher polymerer und phosphinartig übelriechender Produkte beobachtet, außerdem wurden Dimere isoliert (Kuehne und Shannon), so daß auch diese Variante bei technischen Versuchen Schwierigkeiten erwarten läßt.

Ein deutlicher Fortschritt wurde mit der Aktivierung von Alkaliborhydriden mit Bortrifluorid-Etherat (U. Groth, L. Richter, U. Schöllkopf, *Tetrahedron* 1992, 48, 117) oder Chlortrimethylsilan (A. Giannis, K. Sandhoff, *Angew. Chemie* 1989, 1091, 220) erreicht. Dabei ist bei einem Einsatz in größerem Maßstab insbesondere die Giftigkeit von Bortrifluorid und die Produktion von fluoridhaltigem Abfall beziehungsweise der relativ hohe Preis von Chlortrimethylsilan zu bedenken. Ein Spezialfall ist eine Methode, in der Lithiumborhydrid mit katalytischen Mengen Lithiumtriethylborhydrid zur Reduktion eines N-geschützten Imidazolidin-4-ons eingesetzt wird (Pfammatter und Seebach).

Aus *Tetrahedron Lett.* 33, 5517 — 8, 1992 sind verschiedene Reduktionsverfahren basierend auf NaBH_4 für freie bzw. N-geschützte Aminosäuren bekannt, u. a. das System $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$. Reduziert wird dabei ausschließlich die Carbonsäure, bei einigen Systemen sind trotz einfacher Aminosäuren (z. B. L-Valin) die Ausbeuten sehr gering.

Aufgabe der Erfindung ist, ein Verfahren zur Reduktion von Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten zur Darstellung von Aminen, insbesondere β -Aminoalkoholen und Diaminen aufzuzeigen, wobei die Reduktion unter milden Bedingungen und unter Erhalt eventueller Chiralitätszentren durchführbar sein soll. Die Reaktion soll mit preiswerten und auch im technischen Maßstab leicht und sicher handhabbaren Reagenzien durchführbar sein, wobei nach Ende der Reaktion eine leichte Aufarbeitung und eine unproblematische Entsorgung der Reststoffe gewährleistet sein soll.

Diese Aufgabe wird bei dem eingangs beschriebenen Verfahren durch den Einsatz von einem Alkaliborhydrid und einem Halogen als Reduktionsmittel gelöst.

Die Reduktion von Alkyl- oder Arylcarbonsäuren zu den entsprechenden Alkoholen mittels Natriumborhydrid und Aktivierung durch Jod ist prinzipiell bekannt (M. Periasamy, J. V. Bhaskar Kanth, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5964), doch war dieses Verfahren bisher auf strukturell relativ einfache und insbesondere optisch inaktive

Verbindungen beschränkt.

Erfindungsgemäß wurde nun festgestellt, daß dieses Reduktionsmittelsystem für bisher nur schwierig oder mit großem und teurem Aufwand durchführbare Reaktionen empfindlicher Verbindungen, wie zum Beispiel Aminosäuren, einsetzbar ist. Die erfindungsgemäß zu reduzierenden Verbindungen sind insbesondere optisch aktiv und werden unter Erhalt dieser optischen Aktivität reduziert. Von besonderem Vorteil ist, daß das erfindungsgemäße Verfahren sich auch zur Reduktion der im allgemeinen (March) mit komplexen Hydriden nur schwer reduzierbaren Amide einsetzen läßt.

Geeignete Halogene sind insbesondere Chlor und Jod sowie Brom. Im Labormaßstab wird die Reduktion aufgrund der leichteren Dosierbarkeit insbesondere mit Jod durchgeführt. Das am Ende der Reaktion vorliegende Jodid kann, falls gewünscht, mit einem Oxidationsmittel nach bekanntem Verfahren wieder in Jod umgewandelt werden. Besonders bevorzugt, insbesondere für freie Aminosäuren, ist das billigere Chlor, das direkt gasförmig zur Aktivierung des Alkaliborhydrids eingesetzt werden kann. Das dabei entstehende Chlorid stellt kein gravierendes Entsorgungsproblem dar. Vorteilhaft wird die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel, insbesondere einem Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethylether, durchgeführt. Als Alkaliborhydride eignen sich insbesondere die preiswerten, sicher zu handhabenden und in Ethern relativ gut löslichen Verbindungen Natrium- und Lithiumborhydrid sowie auch die Kaliumverbindung. Erfindungsgemäß kann eine Vielzahl von Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten zu den entsprechenden Alkoholen, Aminoalkoholen, Aminen oder Diaminen reduziert werden.

Bevorzugt wird die Reaktion — trotz der verhältnismäßig unempfindlicher Reagenzien — unter Schutzgas, insbesondere einem Edelgas wie Argon, durchgeführt. Hierdurch läßt sich die Ausbeute teils bis ~100% erhöhen.

Die erfindungsgemäß zu reduzierenden Verbindungen lassen sich zu einer allgemeinen Formel I



zusammenfassen, worin

R^1 für H, einen Alkyl- oder Arylrest mit jeweils bis zu 20 C-Atomen, und

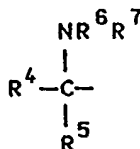
X für eine den Carbonylkohlenstoff um eine Oxydationsstufe erhöhende Gruppe steht.

Für X besonders geeignete Reste sind OR^2 oder NR^2R^3 , wobei die Reste R und R^3 unabhängig voneinander für H, Alkyl- und/oder Arylreste mit jeweils bis zu 20 C-Atomen stehen. Im Falle von OR^2 ist Wasserstoff beziehungsweise ein Alkylrest mit bis zu 6 C-Atomen bevorzugt. Alle Alkyl- oder Arylreste können durch gegebenenfalls Heteroatome enthaltende funktionelle Gruppen substituiert und/oder über ein oder mehrere Heteroatome vervielfacht sein, durch die Vervielfachung können auch mehrere Verbindungen der Formel I über die Reste R^1 bis R^3 miteinander verbunden sein, wie zum Beispiel im Falle eines Peptids. Heteroatome, über die die Alkyl- oder Arylreste vervielfacht sein können, sind insbesondere O, N sowie S. Besonders interessante Substituenten sind beispielsweise OR' , $\text{NR}'\text{R}''$, $\text{PR}'\text{R}''$, $\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$, $\text{P}(\text{OR}')(\text{OR}'')$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')$, SR' , $\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}'$, F, Cl, Br, I, CN, CHO, $\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, Alkenyl oder Alkynyl sein, wobei R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Alkyl- oder Arylrest mit bis zu 20 C-Atomen sein können.

Die Substituenten können selbst reduzierbare Gruppen sein. Die Reduktion ist nicht auf die in Formel I dargestellte Säuregruppe beschränkt.

Bevorzugt hat die Verbindung der Formel I mindestens zwei C-Atome, vorteilhaft mindestens drei C-Atome, d. h. mindestens einer der Reste R^1 bis R^3 ist vorteilhaft nicht H.

Die Alkyl- und/oder Arylreste können untereinander verbunden sein, ein Beispiel für eine solche Ringstruktur ist zum Beispiel Prolin. Wenn das Carbonsäurederivat ein Amid ist ($\text{X} = \text{NR}^2\text{R}^3$), dann ist R^1 wie oben angegeben frei wählbar. Bei Carbonsäuren oder anderen Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I ist R^1



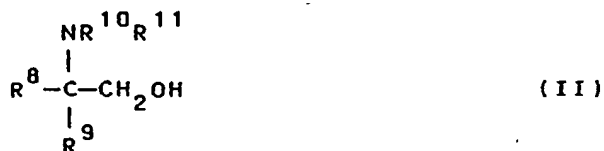
R^4 bis R^7 können dabei unabhängig voneinander wie R^2 und R^3 H, ein Alkyl- oder Arylrest sein, die substituiert und/oder über ein oder mehrere Heteroatome vervielfacht sein können.

Bei allen Resten R können die Heteroatome in der Kette und/oder in den Arylrest eingebaut sein (Heteroaromaten). Die Alkylreste können geradkettig, verzweigt-kettig und/oder cyclisch sein, sowie ungesättigte Bindungen enthalten.

Die Verbindungen der Formel I können achiral, racemisch oder optisch aktiv sein. Das Verfahren ist insbesondere für optisch aktive Aminosäuren und Aminosäurederivate geeignet, da die erfindungsgemäße Reduktion unter Erhalt der optischen Aktivitäten durchgeführt werden kann und die resultierenden Aminoalkohole und Diamine von beträchtlichem kommerziellen und wissenschaftlichen Interesse sind.

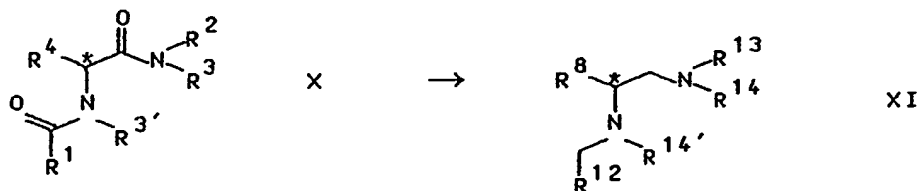
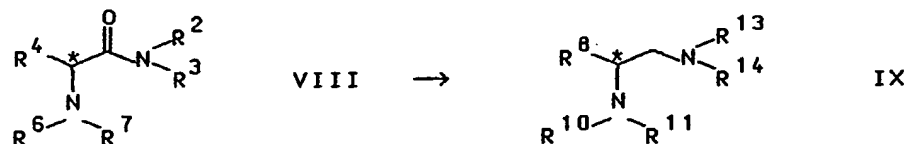
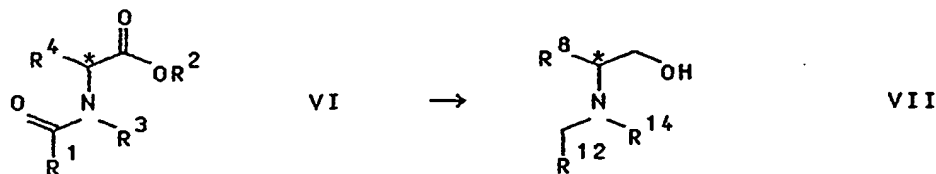
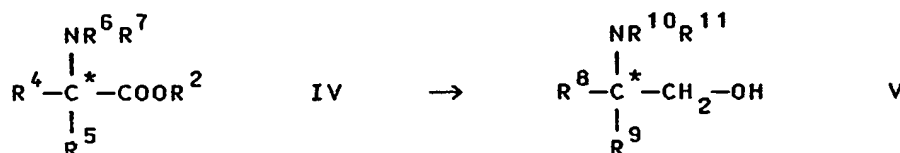
Im Falle $X = NR^2R^3$ führt die erfindungsgemäße Reduktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III,
 $R^{12}-CH_2NR^{13}R^{14}$ (III)

ansonsten zu Verbindungen der allgemeinen Formel II



In den Formeln II und III sind die Reste R^8 bis R^{11} mit den Resten R^4 bis R^7 und die Reste R^{12} bis R^{14} mit den Resten R^1 bis R^3 identisch oder sind aus diesen durch Reduktion eventuell vorhandener funktioneller Gruppen hervorgegangen, die bei den gegebenen Bedingungen ebenfalls reduziert werden.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, VI, VIII und X eingesetzt, die zu den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formeln V, VII, IX und XI reduziert werden.



Die allgemeinen Formeln VI und X zeigen Verbindungen, in denen zweimal das grundlegende Element der allgemeinen Formel I enthalten ist.

Vorteilhaft kann das erfindungsgemäße Verfahren so durchgeführt werden, daß die Verbindung der allgemeinen Formel I und das Borhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel, das die Reaktionspartner hinreichend gut löst, beispielsweise einem Ether, suspendiert beziehungsweise gelöst werden und anschließend, gegebenenfalls unter Kühlung, das Halogen zudosiert wird, vorzugsweise in gelöster Form oder als Gas. Wasserstoff- und Wärmeentwicklung zeigt dabei das Fortschreiten der Reaktion an. Die Reaktion ist prinzipiell zwischen sehr tiefen und erhöhten Temperaturen durchführbar, wobei man die Reaktionspartner vorzugsweise bei einer

Temperatur zwischen -20°C und Raumtemperatur, insbesondere zwischen 0°C und Raumtemperatur zusammen gibt. Da die Reaktion stets mehr oder weniger exotherm verläuft, ist meist eine Kühlung zweckmäßig. Anschließend kann zur Beschleunigung oder Vervollständigung des Umsatzes vorteilhaft bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels aufgeheizt werden.

Die Aufarbeitung erfolgt nach bekannten Verfahren, wobei vorteilhaft zunächst überschüssiges Reduktionsmittel durch vorsichtigen Zusatz von Alkohol oder Wasser zerstört wird. Fallweise ist zur Hydrolyse besonders stabiler Bor-Amin-Komplexe nach Abdestillieren organischer Lösungsmittel eine Behandlung des Reaktionsgemisches mit der wäßrigen Lösung einer Säure zweckmäßig. Anschließend wird zum Beispiel basisch gestellt, das Reaktionsprodukt mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel extrahiert und durch Destillation, Kristallisation oder Chromatographie erforderlichenfalls weiter gereinigt.

Die Mengen der einzusetzenden Reagentien ergeben sich theoretisch aus den ablaufenden Reaktionen. So werden die Boranate durch die Halogene in reaktivere Boranspezies überführt, wobei zur Reduktion der Halogene X_2 zu Halogeniden 2X^- zwei Hydridäquivalente verbraucht werden, so daß für jedes eingesetzte Äquivalent Halogen X_2 prinzipiell zwei Äquivalente Boranat einzusetzen sind. Die Borane bewirken dann vermutlich die eigentliche Reduktion, wobei zur Umwandlung eines Amids in ein Amin zwei Hydridäquivalente, zur Umwandlung einer Carbonsäure in einen Alkohol ebenfalls zwei Hydridäquivalente, für jedes im Molekül vorhandene azide Proton, zu dessen Neutralisierung nochmals ein Äquivalent und zur Reduktion eventuell vorhandener weiterer reduzierbarer funktioneller Gruppen gegebenenfalls zusätzliche Hydridäquivalente notwendig sind. So erfordert beispielsweise die Reduktion einer N-acylierten Aminosäure zu dem entsprechenden N-Alkylaminoalkohol

- 2 Hydridäquivalente zur Reduktion des Amids zum Amin,
- 2 Hydridäquivalente zur Reduktion der Säure zum Alkohol
- 2 Hydridäquivalente zur Neutralisierung des Carboxyl- und des Amidprotons sowie
- 2 Hydridequivalente zur Reduktion von einem Halogen X_2 zu zwei Halogeniden X^- wobei 2 Äquivalente aktive Boranspezies entstehen.

Da aber Amide oft nur schwer zu reduzieren sind und weiterhin die zuletzt reagierenden Hydridfunktionen der Borane gegenüber den zuerst reagierenden nur eine abgeschwächte Reduktionskraft haben, ist es häufig erforderlich, einen bisweilen deutlichen Überschuß an Reduktionsmittel einzusetzen, um einen möglichst vollständigen Umsatz zu erzielen. Die geeigneten Mengenverhältnisse der Reaktanten sind wegen der breiten Anwendbarkeit der Reaktionen in wenigen geeigneten Versuchen zu ermitteln.

Insgesamt bietet dieses neue Verfahren einen interessanten Zugang zu insbesondere optisch aktiven Aminoalkoholen und Aminen, da es preisgünstige und technisch relativ unproblematische Rohstoffe wie α -Aminosäuren sowie primäre, sekundäre oder tertiäre Amine einsetzt und die Reaktionen einfach und sicher anzusetzen und leicht aufzuarbeiten sind. Die Güte des Verfahrens wird unterstrichen durch die hohen erzielbaren Ausbeuten und den Erhalt der optischen Aktivität während der Reaktion; die Drehwerte der meisten Produkte entsprechen den Literaturdaten, soweit diese existieren.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren konnten erstmals die Verbindungen L-Tyrosinol-hydroiodid, N-Ethyl-D-phenylalaninol, (S)-2-Amino-1-[(2-methylpropyl)amino]-3-phenylpropan, (S)-2-Isopropylpiperazindihydrochlorid hergestellt werden, die ebenfalls zur Erfindung gehören. Die Verbindungen können eingesetzt werden als Racematspaltreagenzien, Bausteine für Peptidanaloga und auch als pharmazeutische Grundstoffe.

Das Verfahren wird durch die nachfolgenden Beispiele weiter erläutert.

Beispiele

1. L-tert-Leucinol

Zu 200 ml THF wurden unter Argon 6,92 g (183 mmol) Natriumborhydrid und 10,0 g (76 mmol) L-tert-Leucin gegeben. Anschließend wurde bei 0°C eine Lösung von 19,3 g (76 mmol) Iod in 50 ml THF über 30 min zuge tropft, wobei heftige Wasserstoffentwicklung einsetzte. Nach beendeter Zugabe wurde 18 h auf Rückflußtemperatur erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und vorsichtig Methanol zugetropft, bis die Reaktionslösung klar wurde. Darauf wurde 30 min gerührt, das Solvens abdestilliert, der Rückstand in 150 ml 20%iger wäßriger Kalilauge aufgenommen und 4 h gerührt. Dann wurde dreimal mit 150 ml Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und der Rückstand (100%) im Kugelrohrföfen destilliert.

Ausbeute: 7,53 g (84%) farbloser Feststoff,

Sdp.: $90^{\circ}\text{C}/0,2\text{ mm}$,

$[\alpha]_D^{25} + 37^{\circ}$ ($c = 1$, EtOH),

(Lit.: $[\alpha]_D^{25} + 37,24^{\circ}$ ($c = 1,02$, EtOH), H. Nishiyanta, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Norihata, M. Kondo, K. Itoh, Orgaflometallics 1989, 8, 846).

2. L-Valinol

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1.

Ausbeute: 100% farbloser Feststoff (Rohprodukt)

Sdp.: $75^{\circ}\text{C}/6\text{ mm}$,

$[\alpha]_D^{25} + 17^{\circ}$ ($c = 10$, EtOH),

(Lit.: $[\alpha]_D^{25} 17^{\circ}$ ($c = 10$, EtOH), Aldrich-Katalog 1990—1991).

3. D-phenylglycinol

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 91 farbloser Feststoff (Rohprodukt)
 Smp.: 69–71°C (aus Toluol),
 $[\alpha]_D^{20}$: –32° (c = 0,75, 1 N HCl),
 (Lit.: $[\alpha]_D^{19}$: –31,7° (c = 0,76, 1 N HCl), Aldrich-Katalog 1990–1991).

5

4. L-phenylalaninol

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1.
 Ausbeute 95% farbloser Feststoff (Rohprodukt)
 Smp.: 86–88°C (aus Toluol),
 $[\alpha]_D^{20}$: –22° (c = 1,2, 1 N HCl),
 (Lit.: $[\alpha]_D^{20}$: –22,8° (c = 1,2, 1 N HCl), Aldrich-Katalog 1990–1991).

10

15

5. L-Prolinol

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 96% farblose Flüssigkeit (Rohprodukt)
 Sdp.: 80°C/1 mm,
 $[\alpha]_D^{20}$: +30° (c = 1,6, Toluol),
 (Lit.: $[\alpha]_D^{20}$: +31° (c = 1, Toluol), Aldrich-Katalog 1990–1991).

20

6. L-Isoleucinol

25

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 8,78 g (75%) farblose Kristallmasse
 Sdp.: 100–101°C/5 mm,
 Smp.: 38–40°C,
 $[\alpha]_D^{20}$: +3,5° (c = 1, EtOH),
 (Lit.: $[\alpha]_D^{20}$: +5,4° (c = 1,6, EtOH), Aldrich-Katalog 1990–1991; $[\alpha]_D^{20}$: –3,6° (c = 1,776, EtOH), H. Seki, K. Koga, H. Matsuo, s. Ohki, I. Matsuo, S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 1965, 13, 995; $[\alpha]_D^{20}$: –3,62° (c = 3,35, EtOH), S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1983, 1673.

30

35

7. L-Methioninol

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 8,73 g (65%) farblose Flüssigkeit,
 Sdp.: 140°C/1 mm,
 $[\alpha]_D^{20}$: –14,0° (c = 1, EtOH),
 (Lit.: $[\alpha]_D^{21}$: –12,7° (c = 1,4, EtOH), Aldrich-Katalog 1990–1991).

40

8. L-Tyrosinol-hydroiodid

Zu 500 ml THF wurden bei Raumtemperatur zunächst 9,10 g (0,10 mol) Natriumborhydrid, dann 18,1 g L-Tyrosin gegeben. Danach wurde bei 8–10°C eine Lösung von 25,4 g (0,10 mol) Iod in 75 ml THF über 1 h zugetropft und der Ansatz dann über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 50 ml Methanol tropfenweise zugegeben. Dann wurde das Solvens abgedampft, der Rückstand in 100 ml 2 N Salzsäure gelöst, erneut eingedampft, mit zweimal 200 ml Ethanol nachdestilliert und der Rückstand bei 40°C mit 300 ml Ethanol ausgerührt. Nach Filtration wurde bis zur Kristallbildung eingeeengt, über Nacht bei 5°C belassen, der Feststoff abgesaugt, mit Ethanol gewaschen, getrocknet, in 43 ml Ethanol aufgenommen, heiß filtriert und nach Abdestillieren von ca. 20 ml Ethanol über Nacht bei 5°C belassen. Der auskristallisierte Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Ethanol gewaschen und bei ca. 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

45

50

55

Ausbeute: 13,4 g (45%) farblose Kristalle,
 Smp.: 220–223°C (Zers.),
 $[\alpha]_D^{20}$: –13,6° (c = 2, Wasser)
 C₉H₁₉INO₂ ber. C 36,63 H 4,78 N 4,75 I 43,00
 295,13 gef. C 36,79 H 4,82 M 4,69 I 42,40
 (Spuren Cl 0,55).

60

9. L-Phenylalaninol

In 250 ml THF wurden zunächst 16,52 g (0,10 mol) L-Phenylalanin, dann 9,10 g (0,24 mol) Natriumborhydrid fest eingetragen. Unter Eiskühlung wurden in diese Lösung innerhalb 1 h 7,09 g (0,1 mol) Chlor eingeleitet, wobei eine lebhaft Wasserstoffentwicklung und eine kräftige Exothermie eintrat. Nach 1 d Rühren unter Rückfluß wurde bei Raumtemperatur mit 30 ml Methanol hydrolysiert, zur Trockne eingedampft, in 150 ml 20%iger

65

Kalilauge aufgenommen, dreimal mit 200 ml Methyl-tert-butylether extrahiert und erneut zur Trockne eingedampft (Rückstand 14,92 g (99%) farbloser Feststoff). Nach zweimaliger Umkristallisation aus Toluol wurde das Produkt abfiltriert, mit wenig Toluol gewaschen und im Vakuum Trockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 8,36 g (55%) farbloser Feststoff

5 $[\alpha]_D^{20}$: -23,4° (c = 1, EtOH)

(Lit.: $[\alpha]_D^{20}$: -22,8° (c = 1,2, 1 m HCl), Aldrich-Katalog 1990—1991).

10. N-Methyl-L-phenylalaninol

10 Zu einer Lösung von 19,32 g N-Formyl-L-phenylalanin (0,10 mol) in 250 ml Tetrahydrofuran (THF) wurden unter Rühren 9,10 g (0,24 mol) festes Natriumborhydrid gegeben, wobei eine heftige Gasentwicklung einsetzte. Anschließend wurde eine Lösung von 25,40 g (0,10 mol) Iod in 100 ml THF bei einer Temperatur von 25—40°C zuge tropft und danach über Nacht unter Rückfluß gerührt, wobei sich eine dicke Suspension bildete. Nach

15 tropfenweiser Hydrolyse mit 30 ml Methanol bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch bei 40°C einrotiert und der farblose Rückstand in 100 ml 20%iger Kalilauge aufgenommen. Diese Lösung wurde dreimal mit je 150 ml Methyl-tert-butylether (MTBE) extrahiert und der Extrakt nach Trocknung über Natriumsulfat zur Trockne einrotiert, wobei ein blaßgelbes Öl erhalten wurde, das mit 200 ml heißem n-Hexan kristallisiert wurde. Nach Filtration und Trocknung wurden 13,88 g farbloser Feststoff erhalten. Umkristallisation aus 20 ml Toluol

20 lieferte erneut einen farblosen, kristallinen Feststoff. Eine zweite Charge wurde durch Einrotieren der Mutterlaugen beider Kristallisationen und Umkristallisation des Rückstandes aus 5 ml Essigester erhalten. Beide Chargen N-Methyl-L-phenylalaninol wurden vereinigt.

Ausbeute: 12,04 g (73%) farblose Kristalle

Smp.: 70,5—73,5°C,

$[\alpha]_D^{20}$: +21,8° (c = 1, EtOH)

25 (Lit.: $[\alpha]_D^{20}$: +17,1° (c = 2, Chloroform), A. Karim, A. Mortreux, F. Petit, G. Buono, G. Pfeifer, C. Siv, J. Organomet. Chem. 1986, 317, 93)

C₁₀H₁₅NO ber. C 72,69 H 9,15 N 8,48

165,23 gef. C 72,36 H 9,28 N 8,36

30 11. N-Ethyl-D-phenylalaninol

Zu einer Suspension von 9,10 g (0,24 mol) Natriumborhydrid in 250 ml THF wurden unter Rühren 20,70 g (0,10 mol) festes N-Acetyl-D-phenylalanin gegeben. Anschließend wurden unter Eiskühlung bei 10—13°C innerhalb

35 45 min 25,40 g (0,10 mol) Iod, gelöst in 75 ml THF, zuge tropft. Nach Rühren über Nacht unter Rückfluß wurde bei Raumtemperatur mit 20 ml Methanol tropfenweise hydrolysiert und das Reaktionsgemisch einrotiert. Der Rückstand wurde in 200 ml 20%iger Kalilauge aufgenommen und dreimal mit je 150 ml MTBE extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde einrotiert und der Rückstand, 22,9 g, aus 200 ml n-Hexan umkristallisiert, was N-Ethyl-D-phenylalaninol als farblosen Feststoff lieferte. Ausbeute: 14,9 g (83%),

Smp.: 82—84°C,

40 $[\alpha]_D^{20}$: -11,6° (c = 1, EtOH),

C₁₁H₁₇NO ber. C 73,70 H 9,56 N 7,81

179,26 gef. C 73,54 H 9,69 N 7,91

12. N-Ethyl-L-prolinol

45 In 250 ml THF wurden 15,72 g (0,10 mol) N-Acetyl-L-Prolin und 9,10 g (0,24 mol) Natriumborhydrid fest eingetragen, wobei eine deutliche Wärme- und Gasentwicklung eintrat. Zu der entstandenen Suspension wurde eine Lösung von 25,40 g (0,10 mol) Iod in 100 ml THF getropft, wobei die Suspension dicker und eine deutliche Exotherme und Gasentwicklung beobachtet wurde. Nach Erhitzen unter Rückfluß über Nacht wurde bei

50 Raumtemperatur mit 30 ml Methanol hydrolysiert, einrotiert, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen, 2 h gerührt, die Lösung mit 100 ml 20%iger Kalilauge basisch gestellt, viermal mit 150 ml MTBE extrahiert und der Extrakt nach Trocknen über Natriumsulfat einrotiert. Das erhaltene blaßgelbe Öl wurde in 50 ml Wasser aufgenommen, die Lösung 30 min gerührt, mit 50 ml 5%iger Salzsäure versetzt, weitere 90 min gerührt, mit 50 ml 20%iger Kalilauge basisch gestellt, viermal mit je 150 ml Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene blaßgelbe Öl (8,31 g) wurde dann im Kugelrohr destilliert.

55 Ausbeute: 7,39 g (57%) farbloses Öl,

Sdp.: 80—85°C/0,4 mm,

$[\alpha]_D^{20}$: -84,8° (c = 1, EtOH),

(Lit.: $[\Phi]_D$: -110,4° (c = 1,9, MeOH), C. F. Hammer, J. D. Weber, Tetrahedron 1981, 37, 2173),

60 C₇H₁₅NO ber. C 65,08 H 11,70 N 10,84

129,20 gef. C 64,72 H 12,12 N 11,14

13. N-Benzylaminoethanol

65 Zu einer Suspension von 35,8 g (0,20 mol) Hippursäure (N-Benzoylglycin) in 500 ml THF wurden unter Argon 18,2 g (0,48 mol) Natriumborhydrid gegeben, wobei Gasentwicklung und eine deutliche Exotherme beobachtet wurden. Dann wurde innerhalb 1 h eine Lösung von 50,8 g (0,20 mol) Iod in 150 ml THF bei 8—10°C zuge tropft und anschließend über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde überschüssiges

Hydrid durch tropfenweise Zugabe von 50 ml Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch einrotiert. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser und 30 ml konzentrierter Salzsäure aufgenommen, die Lösung 30 min gerührt, dann durch Zusatz von 400 ml 20%iger Kalilauge basisch gestellt und dreimal mit je 150 ml Methyl-tert-butylether extrahiert. Der Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, zur Trockne einrotiert und das resultierende Öl zweimal im Kugelrohr destilliert. Ausbeute: 19,4 g (64,1%) farbloses Öl,

Sdp.: 86–88°C/0,4 mm,

n_D^{20} : 1,544 (Lit: n_D^{20} : 1,5435, Aldrich-Katalog 1990–1991)

C₉H₁₃NO ber. C 71,49 H 8,67 N 9,26

151,21 gef. C 71,14 H 8,82 N 10,30

14. (S)-1-Tert-butoxycarbonyl-2-tert-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin

Zu einer Lösung von 25,6 g (0,10 mol) (S)-1-Tert-butoxycarbonyl-2-tert-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on in 150 ml THF wurden unter Rühren 7,56 g (0,20 mol) festes Natriumborhydrid gegeben. Nach 15 min wurde bei 5°C über 1 h eine Lösung von 12,7 g (0,05 mol) Iod in 50 ml THF zugetropft und danach 44 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde bei 5°C vorsichtig mit 250 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, bei 50°C bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt, der Niederschlag durch Zugabe wäßriger Natronlauge gelöst, die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase noch viermal mit je 150 ml MTBE extrahiert. Nach Trocknen des Extrakts und Einrotieren wurde ein farbloses Öl erhalten, das langsam kristallisierte. Es wurde in 150 ml n-Hexan aufgenommen, ein unlöslicher Rückstand abfiltriert und auf 42 g eingeeengt. Im Tiefkühlschrank wurden große, farblose Kristalle erhalten. Sukzessives Aufkonzentrieren der Mutterlauge lieferte weitere Kristalle, die mit der ersten Charge vereinigt wurden.

Ausbeute: 14,79 g (61%) farblose Kristalle

Smp.: 50,5–52,0°C,

$[\alpha]_D^{25}$: +22,5° (c = 1, Chloroform)

(Lit.: $[\alpha]_D^{25}$: –22,8° (c = 1,22, Chloroform) für das (R)-Enantiomer; E. Pfammatter, D. Seebach, Liebigs Ann. Chem. 1991, 1323)

C₁₃H₂₆N₂O₂ ber. C 64,30 H 10,81 N 11,56

242,0 gef. C 64,57 H 11,05 N 11,58

15. (S)-2-Amino-1-[(2-methylpropyl)amino]-3-phenylpropan

Zu einer dünnen Suspension von 5,50 g (25 mmol) L-Phenylalaninisobutylamid in 75 ml THF wurden zunächst 2,275 g (60 mmol) festes Natriumborhydrid gegeben und anschließend 6,275 g (25 mmol) Iod, gelöst in 25 ml THF, getropft, wobei eine gleichmäßige Gasentwicklung und eine mäßige Exothermie beobachtet wurde. Anschließend wurde 2 d unter Rückfluß gerührt, dann bei Raumtemperatur mit 50 ml Methanol hydrolysiert, einrotiert, der Rückstand in 200 ml 1 N Natronlauge gelöst, diese Lösung viermal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt nach Trocknen über Natriumsulfat einrotiert. Das zurückbleibende gelbliche Öl wurde anschließend im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2,34 g (45%) farbloses Öl,

Sdp.: 150–160°C/0,4 mm,

$[\alpha]_D^{25}$: +10,7° (c = 1, EtOH),

C₁₃H₂₂N₂ ber. C 75,67 H 10,75 M 13,58

206,32 gef. C 74,93 H 10,74 N 14,16

16. (S)-2-Isopropylpiperazin-dihydrochlorid

Zu einer Suspension von 15,62 g (0,10 mol) Cyclo-glycyl-L-valin in 250 ml THF wurden unter Rühren 15,12 g (0,40 mol) festes Natriumborhydrid gegeben, wobei es zu einer geringen Gas- und Wärmeentwicklung kam. Anschließend wurde eine Lösung von 25,40 g (0,10 mol) Iod in 100 ml THF zugetropft, wobei es anfangs eine deutliche Exothermie und Gasentwicklung gab, zuletzt das Iod aber kaum noch entfärbt wurde. Danach wurde 1 h bei Raumtemperatur, dann 1 d unter Rückfluß gerührt, bei Raumtemperatur mit 50 ml Methanol hydrolysiert, 1 h gerührt, einrotiert, in 50 ml Wasser aufgenommen, mit 50 ml 2 N Natronlauge basisch gestellt, viermal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand (12,78 g fast farbloses Öl) wurde in 125 ml MTBE gelöst, klar filtriert und tropfenweise mit 30 g einer 29%igen Lösung von Chlorwasserstoff in MTBE versetzt. Der flockige weiße Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet (14,31 g) und aus 300 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,14 g (31%) feine, lange, farblose Nadeln

$[\alpha]_D^{25}$: –3,1° (c = 1, Wasser).

17. L-Phenylalaninol

Zu einer Suspension von 5,30 g (0,24 mol) Lithiumborhydrid und 16,50 g (0,10 mol) L-Phenylalanin in 250 ml THF wurde innerhalb von 1 h bei 5–12°C eine Lösung von 25,40 g (0,10 mol) Iod in 75 ml THF getropft. Nach Erhitzen zum Rückfluß über Nacht wurden bei Raumtemperatur vorsichtig 30 ml Methanol zugetropft, das Lösungsmittel abrotiert, der verbleibende Rückstand in 170 ml 20%iger Kalilauge aufgenommen und die Lösung dreimal mit je 150 ml MTBE extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Extrakt einrotiert, der Rückstand aus Toluol umkristallisiert, abfiltriert, mit wenig Toluol gewaschen und im Vakuumtrocken-

schränk bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 10,50 g (70%) farblose Kristalle,

Smp: 92–94°C,

$[\alpha]_D^{20}$: –24,2° (c = 1, EtOH),

(Lit.: $[\alpha]_D^{20}$: –22,8° (c = 1,2, 1 N HCl), Aldrich-Katalog 1990–1991).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Reduktion einer Carbonsäure oder eines Carbonsäurederivates der allgemeinen Formel I

10



15

worin

R^1 für H, einen Alkyl- oder Arylrest mit jeweils bis zu 20 C-Atomen, und

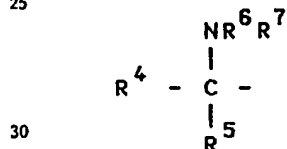
20

X für eine den Carbonylkohlenstoff um eine Oxidationsstufe erhöhende Gruppe steht,

wobei X bis zu zwei H-Atome, Alkyl- und/oder Arylreste R^2 beziehungsweise R^3 mit jeweils bis zu 20 C-Atomen tragen kann;

wobei jeder Alkyl- oder Arylrest substituiert und/oder über ein oder mehrere Heteroatome vervielfacht sein kann; wobei Alkyl- und/oder Arylreste untereinander verbunden sein können; wobei R^1

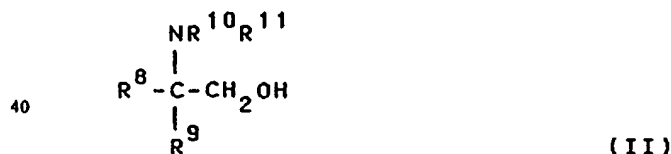
25



30

ist, wenn X nicht $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ist, worin R^4 bis R^7 unabhängig die Bedeutung von R^2 beziehungsweise R^3 inclusive H haben; zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II

35



40

oder zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III

45



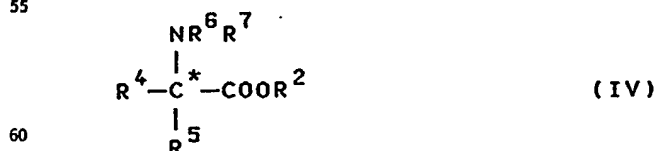
worin

50

R^8 bis R^{11} mit R^4 bis R^7 und R^{12} bis R^{14} mit R^1 bis R^3 identisch oder aus diesen durch Reduktion von reduzierbaren funktionellen Gruppen hervorgegangen sind, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reduktion mit einem Alkaliborhydrid und einem Halogen durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine α -Aminosäure oder deren Ester der allgemeinen Formel IV

55



60

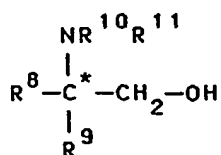
wobei

* gegebenenfalls ein Asymmetriezentrum darstellt,

65

R^2 H oder ein C^1 bis C^6 -Alkylrest ist, der gegebenenfalls auch substituiert und/oder durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochen sein kann,

R^5 vorzugsweise H ist, zu einem β -Aminoalkohol der allgemeinen Formel V



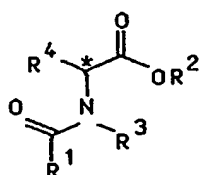
(V)

5

umgesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine N-Acyl-Aminosäure oder deren Ester der allgemeinen Formel VI

10

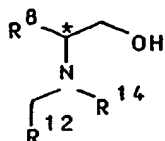


(VI)

15

20

zu einem n-alkylierten β -Aminoalkohol der allgemeinen Formel VII



(VII)

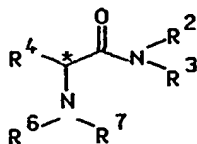
25

30

umgesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein α -Aminosäureamid der allgemeinen Formel VIII

35

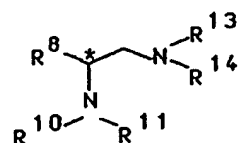


(VIII)

40

zu einem Diamin der allgemeinen Formel IX

45



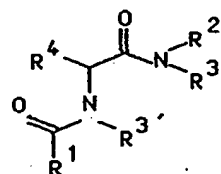
(IX)

50

umgesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein am Aminostickstoff acyliertes Aminosäureamid der allgemeinen Formel X

55

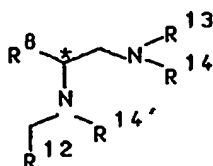


(X)

60

65

zu einem Diamin der allgemeinen Formel XI



(XI)

reduziert wird,

wobei

R^{3'} beziehungsweise R^{14'} unabhängig von R³ beziehungsweise R¹⁴ deren allgemeine Bedeutung haben.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkaliborhydrid Lithium-, Natrium- oder Kaliumborhydrid eingesetzt wird.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Halogen Chlor, Brom oder Jod eingesetzt wird.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion in einem Lösungsmittel durchgeführt wird, insbesondere in einem Ether.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionen zwischen -20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt wird.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch nach Ende der Reaktion mit einem Alkohol oder Wasser hydrolysiert, mit einer Base versetzt und anschließend das Reaktionsprodukt mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel extrahiert wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9 dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch nach Ende der Reaktion mit einem Alkohol oder Wasser hydrolysiert, mit einer Säure versetzt und anschließend ein Salz des Reaktionsproduktes mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert wird.

12. Neue Verbindungen, herstellbar nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-11, L-Tyrosinolhydroiodid, N-Ethyl-D-phenylalaninol, (S)-2-Amino-1-[(2-methylpropyl)amino]-3-phenylpropan, (S)-2-Iso-propylpiperazindihydrochlorid.